

Циркадные вариации артериального давления и сердечного ритма у пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

✎ О.А. Кисляк¹, А.В. Стародубова², Н.В. Малышева¹, А.М. Копелев²,
А.М. Алиева², Т.Б. Касатова¹, Ю.Б. Червякова¹

*Российский национальный исследовательский
медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва*

¹ *Кафедра факультетской терапии Лечебного факультета*

² *Кафедра госпитальной терапии № 2 Лечебного факультета*

В статье представлены данные об оценке циркадных вариаций артериального давления и сердечного ритма у женщин с постменопаузальным метаболическим синдромом и у пожилых пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Установлены корреляционные связи показателей суточного мониторирования артериального давления и variability сердечного ритма (ВСР) с возрастом, индексом массы тела, степенью АГ. Доказано, что монотерапия Арифоном ретард у пожилых больных с АГ приводит к улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности, что выражается в повышении показателей ВСР. Степень положительного влияния Арифона ретард на ВСР коррелирует с выраженностью гипотензивного эффекта.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, variability сердечного ритма, антигипертензивная терапия.

Оценка циркадных вариаций **артериального давления (АД)** и сердечного ритма у пациентов с **сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ)** является важной составляющей общей оценки риска развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности.

Значительный прогресс в этом направлении достигнут в связи с внедрением в клиническую практику методов **суточного мониторирования артериального давления (СМАД)** с помощью портативных автоматических систем. Во многих исследованиях продемонстрирована взаимосвязь показателей СМАД, таких как средние значения

систолического и диастолического АД (САД и ДАД), variability АД, **индексы времени (ИВ)** нагрузки АД, степень ночного снижения АД и др., с наличием органических поражений. Показана возможность использования СМАД для оценки действия гипотензивных препаратов и прогнозирования течения заболевания.

В последнее время в клиническую практику широко внедряется еще один высокоинформативный метод диагностики заболеваний и контроля лечения — анализ **variability сердечного ритма (ВСР)**. Установлено, что редуцированная ВСР является фактором риска сердечно-сосудистой смертности и внезапной сердечной смерти при многих состояниях, например

Контактная информация: Кисляк Оксана Андреевна, kisliaoka@mail.ru

при диабетической кардиомиопатии и состоянии после инфаркта миокарда. В литературе приводятся данные о том, что ВСР снижается с возрастом, а также при гипертрофии левого желудочка и **артериальной гипертензии** (АГ). Однако использование показателей ВСР для характеристики вегетативной регуляции и оценки эффективности лечения при различных формах АГ остается нерешенной проблемой, особенно в пожилом возрасте. Недостаточно изучены и показатели ВСР у больных с АГ и различными типами ремоделирования миокарда левого желудочка.

Материал и методы

Для оценки циркадных вариаций АД и ВСР нами предпринята серия исследований в различных группах пациентов среднего и пожилого возраста с факторами риска ССЗ.

Больным было проведено клиническое и инструментально-лабораторное обследование, включавшее в себя анализ жалоб, сбор анамнеза, физикальное обследование, **электрокардиографию** (ЭКГ) в 12 отведениях, эхокардиографию, параллельное СМАД и ЭКГ.

При проведении СМАД рассчитывали следующие показатели: среднее АД – САД, ДАД и **пульсовое АД** (ПАД) за сутки, день и ночь; ИВ САД и ДАД за сутки, день и ночь; вариабельность САД и ДАД за сутки, день и ночь; степень ночного снижения САД и ДАД; **величину утреннего подъема** (ВУП) САД и ДАД; **скорость утреннего подъема** (СУП) САД и ДАД.

Мониторирование ЭКГ проводили на протяжении 24 ч. Анализировали частоту сердечных сокращений, нарушения ритма и проводимости, диспозицию сегмента ST. Также оценивали следующие временные показатели суточной ВСР: SDNN (мс) – стандартное отклонение величин интервалов NN за весь рассматриваемый период; SDANN (мс) – стандартное отклонение ве-

личин усредненных интервалов NN, полученных по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период регистрации; SDNN index (мс) – среднее значение стандартных отклонений по всем 5-минутным участкам, на которые поделен период наблюдения; NN50 – количество пар последовательных интервалов NN, различающихся более чем на 50 мс, полученное за весь период записи; pNN50 (%) – процент NN50 от общего количества последовательных пар интервалов NN; TI – триангулярный индекс, позволяющий оценить форму и параметры гистограммы распределения интервалов NN за исследуемый промежуток времени; RMSSD (мс) – квадратный корень из суммы квадратов разностей величин последовательных пар интервалов NN. Показатели ВСР считали достоверными при наличии не менее 90% нормальных (синусовых) RR-интервалов. За нормальные показатели ВСР принимали данные J.T. Bigger et al. по временным характеристикам ритмограммы для здоровых лиц: SDNN 141 ± 38 мс, SDANN 127 ± 35 мс, SDNN index 54 ± 15 мс, RMSSD 27 ± 12 мс, pNN50 9 ± 7%, TI 37 ± 15.

Результаты

В исследовании приняло участие 80 женщин в постменопаузальном периоде (средний возраст 53,3 ± 3,9 года) с различными факторами риска (абдоминальное ожирение, АГ, **метаболический синдром** (МС)). Показатели ВСР были выше у женщин с нормальной массой тела, чем в группе с ожирением. Статистически значимо различались значения SDNN и SDANN ($p = 0,006$ и $p = 0,003$). Существенное влияние на показатели ВСР оказывал тип ожирения. Как известно, для МС характерно повышение активности **симпатической нервной системы** (СНС) и особый тип распределения жировой ткани – абдоминальное ожирение. Мы обнаружили, что показатели SDNN и

SDANN при наличии абдоминального ожирения были ниже (табл. 1).

В связи с тем, что АГ является важнейшим фактором риска ССЗ и ее наличие в постменопаузальном периоде связывают с развитием менопаузального МС, мы провели оценку вклада АГ в снижение ВСР. В нашем исследовании АГ была диагностирована у 42 женщин. У женщин в раннем постменопаузальном периоде, страдающих АГ, значения SDNN, SDANN, SDNN index, TI были ниже, а значения NN50, pNN50, RMSSD несколько выше, чем у женщин без АГ, но различия не достигали уровня статистической значимости, что можно объяснить существенным вкладом ожирения в снижение ВСР.

Однако при оценке влияния АГ на характеристики ВСР у женщин без ожирения показатели, характеризующие активность парасимпатической нервной системы – ПНС (RMSSD, NN50, pNN50), и SDNN index оказались выше при наличии АГ (табл. 2).

Все показатели СМАД, характеризующие уровни САД, ДАД, ПАД и нагрузку АД в течение суток, в дневные и ночные часы, были выше в группе пациенток со сниженной ВСР. Статистически значимо различались только три показателя: САД в ночные часы ($123,38 \pm 17,39$ и $114,63 \pm 15,93$ мм рт. ст., $p = 0,035$), ПАД в ночные часы ($52,33 \pm 13,38$ и $44,1 \pm 9,43$ мм рт. ст., $p = 0,004$) и вариабельность ДАД в ночные часы ($9,08 \pm 3,24$ и $7,49 \pm 2,09$ мм рт. ст., $p = 0,029$).

Таким образом, по нашим данным, у женщин в постменопаузальном периоде только некоторые ночные показатели (САД, ПАД и вариабельность ДАД) связаны со снижением общей ВСР (SDNN, SDANN, SDNN index). В этой ситуации большую роль играют своевременная диагностика неконтролируемых ночных подъемов АД, в частности САД, и правильный подбор антигипертензивной терапии.

Нами также было проведено обследование 100 пожилых пациентов с АГ (44 мужчины и 56 женщин), их возраст колебался

Таблица 1. Показатели ВСР у женщин с абдоминальным типом ожирения

Показатель	Абдоминальное ожирение		p
	есть (n = 47)	нет (n = 33)	
SDNN, мс	127,8 ± 29,9	142,1 ± 33,3	0,030
SDANN, мс	115,5 ± 28,6	130,9 ± 32,7	0,017

Таблица 2. Показатели ВСР у женщин без ожирения

Показатель	Артериальная гипертензия		p
	есть (n = 9)	нет (n = 22)	
RMSSD, мс	32,2 ± 6,3	23,5 ± 5,8	0,002
NN50	9844,0 ± 5826,0	4080,0 ± 3209,0	0,002
pNN50, %	10,3 ± 5,1	4,4 ± 3,2	0,001
SDNN index, мс	57,8 ± 9,1	49,7 ± 11,2	0,030

от 55 до 83 лет (в среднем $66,6 \pm 0,7$ года). Большинство пациентов имели факторы риска ССЗ различной степени выраженности. Проведение СМАД позволило уточнить характер АГ: диагноз **изолированной систолической АГ (ИСАГ)** был установлен у 48 пациентов, диагноз **систолюдиастолической АГ (СДАГ)** – у 52.

По результатам многофакторного корреляционного анализа было выявлено, что возраст больных коррелировал со многими показателями СМАД: положительно – с ПАД за сутки, день и ночь ($r = 0,3$, $p < 0,01$; $r = 0,26$, $p < 0,01$; $r = 0,426$, $p < 0,001$ соответственно), отрицательно – со средними уровнями ДАД за сутки, день и ночь ($r = -0,46$, $p < 0,001$; $r = -0,47$, $p < 0,001$; $r = -0,30$, $p < 0,01$ соответственно), ИВ ДАД за сутки, день и ночь ($r = -0,46$, $p < 0,001$; $r = -0,46$, $p < 0,001$; $r = -0,34$, $p < 0,001$ соответственно), а также со степенью ночного снижения САД ($r = -0,24$, $p < 0,05$), что свидетельствовало об увеличении с возрастом частоты выявления больных с профилем “non-dipper” и “night-peaker”. Была об-

Таблица 3. Сравнительный анализ ВСР у больных с ИСАГ и СДАГ

Показатель	В целом по группе (n = 100)	ИСАГ (n = 48)	СДАГ (n = 52)	P
SDNN, мс	126,8 ± 3,4	129,3 ± 4,9	124,5 ± 4,7	НД
RMSSD, мс	25,5 ± 1,2	27,6 ± 1,7	23,5 ± 1,6	<0,05
TI	35,1 ± 1,0	35,9 ± 1,5	34,3 ± 1,4	НД
SDANN, мс	117,2 ± 3,3	119,9 ± 4,7	114,6 ± 4,7	НД
NN50	5563,9 ± 633,6	6409,8 ± 934,8	4783,0 ± 859,3	<0,05
pNN50, %	5,9 ± 0,7	7,0 ± 1,1	5,0 ± 0,8	<0,05
SDNN index, мс	44,3 ± 1,5	44,9 ± 2,1	43,8 ± 2,1	НД

Обозначения: здесь и в табл. 4, 5 НД – недостоверно.

наружена обратная корреляционная связь возраста с SDNN index ($r = -0,22$, $p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о повышении активности СНС с возрастом у лиц, страдающих АГ. У пожилых пациентов наблюдалось снижение и других показателей ВСР.

Как и у женщин в постменопаузальном периоде, у пожилых пациентов с АГ была обнаружена корреляция индекса массы тела с показателями ВСР: SDNN ($r = -0,2$, $p < 0,05$), TI ($r = -0,22$, $p < 0,05$), SDANN ($r = -0,22$, $p < 0,05$), что косвенно свидетельствует о повышении активности СНС у больных с избыточной массой тела и ожирением.

У пожилых пациентов с ИСАГ и СДАГ выявлены достоверные различия не только по показателям ДАД во все периоды суток: у больных СДАГ показатели САД за сутки, день и ночь были достоверно выше, что в целом характеризовало эту группу как лиц с более высокой степенью АГ. У больных СДАГ отмечалась достоверно большая нагрузка САД, причем наибольшие отличия зарегистрированы по показателю ИВ САД в дневные часы. При сравнительном анализе показателей вариабельности АД достоверные различия выявлены только в отношении вариабельности ДАД за сутки, которая была выше у больных СДАГ. При анализе ВУП и СУП АД достоверные различия выявлены только в отношении СУП САД: у больных ИСАГ этот показатель был

выше, чем у больных СДАГ. Суммарный показатель двухфазности ритма АД в обеих группах достоверно не различался, однако в группе ИСАГ преобладали больные с недостаточным снижением САД в ночные часы (43,75%), а в группе СДАГ – пациенты с нормальными показателями суточного индекса САД (46,15%).

Больные СДАГ имели более низкие показатели ВСР, однако достоверные различия были обнаружены только по параметрам, косвенно отражающим тонус ПНС и состояние барорефлекторной функции (RMSSD, pNN50, NN50) (табл. 3).

Обнаружена отрицательная корреляция RMSSD с ДАД за сутки ($r = -0,29$, $p < 0,01$), с ДАД в дневные часы ($r = -0,31$, $p < 0,001$), с вариабельностью ДАД за сутки ($r = -0,21$, $p < 0,05$), с вариабельностью ДАД в дневные часы ($r = -0,22$, $p < 0,05$), с ИВ ДАД во все исследуемые промежутки времени ($r = -0,29$, $p < 0,01$; $r = -0,30$, $p < 0,01$; $r = -0,22$, $p < 0,05$). Подобная закономерность отмечена и в отношении pNN50, NN50: именно по этим показателям ВСР были обнаружены достоверные различия у больных с ИСАГ и СДАГ. При проведении корреляционного анализа отдельно в группах ИСАГ и СДАГ выявлены достоверные связи данных показателей только в отношении ДАД.

Таким образом, показатели ВСР (RMSSD, NN50, pNN50) оказались связа-

ны лишь с ДАД и наибольшее значение имели при СДАГ. Показатели SDNN, TI, SDANN, SDNN index не зависели от суточных показателей АД. Возможно, именно поэтому не было обнаружено достоверных различий по этим параметрам между группами ИСАГ и СДАГ.

На следующем этапе нами была проведена оценка динамики показателей СМАД и ВСР на фоне монотерапии Арифеном ретард. Как известно, Арифен ретард является высокоэффективным антигипертензивным препаратом, доказавшим свое положительное влияние на различные конечные точки у пожилых больных АГ. Помимо антигипертензивной эффективности, препарат уменьшает выраженность гипертрофии левого желудочка и снижает риск возникновения сердечной недостаточности, инсультов, и, самое главное, его применение способствует снижению сердечно-сосудистой смертности и общей смертности, как показано в исследовании HUYET (рис. 1, 2).

В нашем исследовании у пожилых больных ИСАГ терапия Арифеном ретард характеризовалась отчетливым положительным действием препарата (рис. 3а). Произошло достоверное снижение среднесуточных показателей САД и ПАД на 5,81 и 9,16% соответственно. Снижение абсолютных показателей САД сопровождалось достоверным снижением нагрузки САД на 36,8 и 44,06% днем и ночью соответственно. Показатели variability САД в различные периоды суток, ВУП и СУП САД достоверно не изменились, однако имелась тенденция к их улучшению.

Монотерапия Арифеном ретард на протяжении 8 нед не оказала достоверного влияния на параметры ДАД и индексы гипотонической нагрузки у больных ИСАГ, что свидетельствует о высокой безопасности препарата.

Лечение Арифеном ретард в этой группе пациентов привело к достоверному увеличению SDNN (на 12,41%), TI (на 16,43%), SDANN (на 14,3%), SDNN index (на

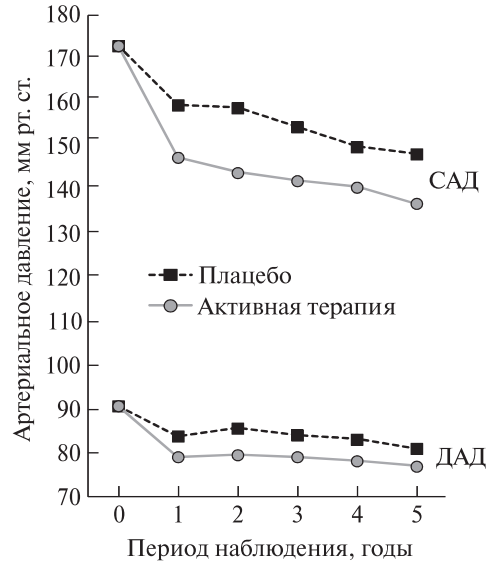


Рис. 1. Снижение АД у пациентов в исследовании HUYET. Через 2,1 года наблюдения снижение САД в группе плацебо составило 14,5 мм рт. ст., в группе активной терапии – 29,5 мм рт. ст., снижение ДАД – 6,8 и 12,9 мм рт. ст. соответственно (Δ активная терапия/плацебо 15/6 мм рт. ст.).

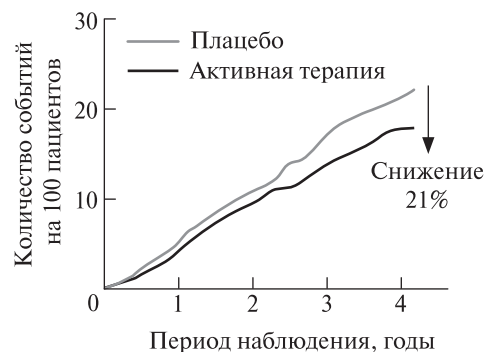


Рис. 2. Снижение общей смертности в исследовании HUYET. Относительный риск 0,79 (95% доверительный интервал 0,65–0,95), $p = 0,02$.

3,55%), в то время как показатели RMSSD, NN50, pNN50, изначально фактически не отличавшиеся от нормы, не претерпели достоверных изменений (табл. 4). Так как ра-

Пациенты	1912	1485	814	390	201
плацебо	1912	1485	814	390	201
активная терапия	1933	1571	868	430	229

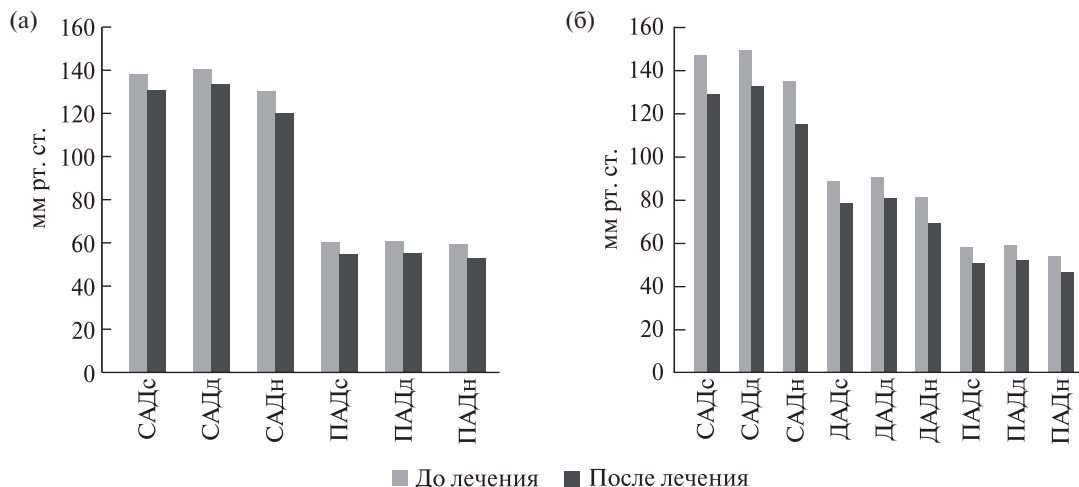


Рис. 3. Динамика среднесуточных показателей САД, ДАД и ПАД на фоне терапии Арифоном ретард у пожилых больных: а – с ИСАГ, б – со СДАГ. “с” – сутки, “д” – день, “н” – ночь.

нее было установлено, что показатели RMSSD, NN50, pNN50 коррелируют исключительно с величиной ДАД, полученные результаты подтверждают безопасность применения Арифона ретард у пациентов с ИСАГ. Направление изменений ВСР под влиянием препарата косвенно свидетельствовало об уменьшении симпатических влияний на сердце. Учитывая данные о базовых характеристиках ВСР у пожилых пациентов с АГ, указанный эффект является предпочтительным.

Арифон ретард у пожилых больных был эффективен и при СДАГ. Получены статис-

тически достоверные данные об уменьшении САД, ПАД за сутки в целом, в дневные и особенно в ночные часы, полной нормализации показателей ДАД во все исследуемые временные промежутки (рис. 3б), уменьшении нагрузки САД и полной нормализации нагрузки ДАД во все периоды суток при отсутствии достоверного увеличения гипотонической нагрузки. Показатели утренней динамики достоверно не изменились, однако ВУП и СУП АД, так же как и при ИСАГ, имели тенденцию к улучшению.

Полученные данные свидетельствуют об улучшении всех показателей ВСР при лечении Арифоном ретард у пожилых больных СДАГ (табл. 5). В отношении SDNN и SDANN результаты оказались статистически достоверными. На фоне лечения общая ВСР (SDNN) увеличилась на 28,39%, а показатель RMSSD – на 14,1%. Изменение других показателей также косвенно свидетельствует не только об отсутствии рефлекторной активации СНС, но и о потенциальной возможности уменьшения автономного дисбаланса при применении этого препарата. Произошло увеличение pNN50 на 81,87%, NN50 – на 67,44%, TI – на 30,95%, SDNN index – на 11,46%, SDANN – на 31,87%. Причем увеличение показателей

Таблица 4. Динамика суточных временных параметров ВСР у 15 больных ИСАГ на фоне терапии Арифоном ретард

Показатель	Исходно	После лечения (8-я неделя)	P
SDNN, мс	124,9 ± 6,5	140,4 ± 7,5	<0,01
RMSSD, мс	25,8 ± 2,1	26,2 ± 1,7	НД
TI	31,8 ± 2,1	37,0 ± 2,2	<0,05
SDANN, мс	113,8 ± 5,8	130,1 ± 7,5	<0,05
pNN50, %	5,7 ± 1,2	5,4 ± 0,8	НД
NN50	5102,4 ± 915,9	5012,9 ± 698,9	НД
SDNN index, мс	45,0 ± 4,1	46,6 ± 3,5	НД

Таблица 5. Динамика суточных временных параметров ВСР у 9 больных СДАГ на фоне терапии Арифоном ретард

Показатель	Исходно	После лечения (8-я неделя)	Р
SDNN, мс	102,3 ± 6,9	131,3 ± 10,1	<0,05
RMSSD, мс	16,7 ± 1,3	19,1 ± 1,9	НД
TI	28,0 ± 2,3	36,7 ± 2,4	НД
SDANN, мс	94,1 ± 7,0	124,1 ± 10,8	<0,05
pNN50, %	1,6 ± 0,5	2,9 ± 0,9	НД
NN50	1822,9 ± 226,0	3052,0 ± 933,7	НД
SDNN index, мс	34,6 ± 2,3	38,6 ± 2,1	НД

ВСР, косвенно характеризующих тонус ПНС и состояние барорефлекторной функции (RMSSD, pNN50, NN50), было связано со снижением показателей ДАД.

В процессе проведения исследования удалось установить, что у пациентов пожилого возраста как с ИСАГ, так и со СДАГ монотерапия Арифоном ретард помимо отчетливого и безопасного гипотензивного эффекта оказывает положительное влияние на параметры ВСР (SDNN, SDANN, TI), имеющие наиболее высокую прогностическую значимость. Снижение АД, особенно ночного, и уменьшение выраженности автономного дисбаланса на фоне лечения Арифоном ретард могут свидетельствовать о том, что данный препарат обладает органопротективными свойствами.

Выводы

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что параллельное СМАД и анализ ВСР представляет собой высокоинформативную неинвазивную методику, позволяющую оценить состояние тонуса отделов вегетативной нервной системы и осуществить контроль эффективности антигипертензивной терапии. У пожилых больных АГ снижение показателей ВСР коррелирует с возрастом, индексом массы тела, степенью АГ. Кроме того, в данной группе больных обнаружена отрицательная корреляционная связь снижения параметров ВСР, косвенно отражающих тонус ПНС и состояние барорефлекторной функции (RMSSD, pNN50, NN50), с уровнем ДАД. Монотерапия Арифоном ретард у таких пациентов приводит к улучшению вегетативной регуляции сердечной деятельности, что выражается в повышении показателей ВСР. Снижение САД способствует повышению таких показателей ВСР, как SDNN, SDANN, TI, SDNN index, а снижение ДАД – повышению RMSSD, pNN50, NN50. Степень положительного влияния Арифона ретард на ВСР коррелирует с выраженностью гипотензивного эффекта.

С рекомендуемой литературой вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru

Circadian Rhythm of Blood Pressure and Heart Rate in Patients with Arterial Hypertension and Metabolic Syndrome

O.A. Kisyak, A.V. Starodubova, N.V. Malysheva, A.M. Kopelev, A.M. Alieva, T.B. Kasatova, and U.B. Chervyakova

The article deals with the assessment of circadian rhythm of blood pressure and heart rate in postmenopausal women with metabolic syndrome and elderly patients with arterial hypertension. 24-hour blood pressure monitoring and heart rate variability correlated with age, body mass index, and degree of arterial hypertension. Arifon retard monotherapy improved vegetative regulation of heart work and increased heart rate variability. Increase of heart rate variability correlated with hypotensive effect of the drug.

Key words: arterial hypertension, 24-hour blood pressure monitoring, heart rate variability, antihypertensive therapy.